·综述·

大孔水凝胶的制备方法与应用设计策略

郭凯强 薛 斌* 曹 毅*

(南京大学物理学院 固体微结构国家重点实验室 南京 210093)

摘要：大孔水凝胶凭借其开放连通的微观结构、优异的负载与传质能力以及可编程的仿生微环境，在药物递送、三维细胞培养及组织工程等领域展现出巨大应用潜力。本文系统梳理了大孔水凝胶的主要制备方法，包括固体模板法、气体发泡法、冷冻凝胶法、相分离法以及3D打印法，重点总结了各类方法在孔径、孔隙率及孔间连通性方面的调控机理与实现途径。同时，结合典型研究案例，深入讨论了大孔水凝胶在模量调控、生物分子修饰以及大孔微环境设计等方面的应用设计策略，展示了其在构建仿生系统和推动生物医学前沿发展中的独特优势，为大孔水凝胶的结构设计及功能化应用提供参考。

关键词：大孔水凝胶；孔径调控；微观结构；组织工程

Design and Applications of Macroporous Hydrogels: Fabrication Strategies and Functional Implementation

GUO Kai-qiang, XUE Bin*, CAO Yi*

(*National Laboratory of Solid-State Microstructure, School of Physics, Nanjing University, Nanjing 210093*)

Abstract: Macroporous hydrogels, characterized by interconnected micron-scale pores, offer superior mass transport, high loading capacity, and programmable microenvironments, enabling broad applications in drug delivery, 3D cell culture, and tissue engineering. This review summarizes major fabrication strategies for macroporous hydrogels, including solid templating, gas foaming, cryogelation, phase separation, and 3D printing. The mechanisms and controllability of pore size, porosity, and interconnectivity across different methods are systematically compared. In addition, we highlight representative design principles for modulating hydrogel mechanics, incorporating bioactive molecules, and engineering pore-level microenvironments. These advances demonstrate how macroporous architectures enhance cellular infiltration, nutrient exchange, and spatiotemporal biochemical signaling, thereby supporting the construction of biomimetic model systems and promoting tissue regeneration. This review provides a comprehensive framework for guiding structural design and functional optimization of macroporous hydrogels in emerging biomedical applications.

Keywords: Macroporous hydrogel; Pore size regulation; Microstructure; Tissue engineering

引用：郭凯强, 薛斌, 曹毅. 大孔水凝胶的制备方法与应用设计策略. 高分子通报, **2026**, 39(3), 325–340.
Citation: Guo, K. Q.; Xue, B.; Cao, Y. Design and applications of macroporous hydrogels: fabrication strategies and functional implementation. *Polym. Bull.* (in Chinese), **2026**, 39(3), 325–340.

1 大孔水凝胶介绍

水凝胶是由三维聚合物网络构成的高含水软材料，兼具优异的生物相容性、生物降解性以及与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在含水量和力学特性上的高度相似性，已广泛应用于药物

高分子水凝胶专题；2025-12-08 收稿，2026-01-02 录用，2026-02-03 网络出版
* 通信联系人：薛斌，E-mail: xuebinnju@nju.edu.cn；曹毅，E-mail: caoyi@nju.edu.cn
doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2026.25.359

递送[1~3]、细胞培养[4~6]和组织工程[7~9]等前沿领域。随着研究的深入，越来越多的证据表明，水凝胶的孔隙结构不仅决定其宏观物理性能，还能在很大程度上调控细胞黏附、迁移、增殖与分化等行为，是构建类组织微环境的关键要素之一[10,11]。

与网孔尺度多为纳米级的传统水凝胶[12]不同，本文所介绍的大孔水凝胶特指在常规聚合物网络之外，额外引入微米级物理孔隙的水凝胶体系，大孔直径(*D*)可达10 μm以上，其内部含有大量游离水分子，有利于物质储存与交换。大孔结构的引入，一方面显著提升水凝胶的物质传输效率和负载能力[13~15]；另一方面，大孔内部空间还可作为功能化设计的平台，通过引入生物活性分子、细胞黏附配体或特定拓扑结构，实现对细胞行为的精细调控[16,17]，在三维细胞培养与组织工程中具有巨大的应用价值。

根据大孔之间的连通情况，可进一步将其分为“闭合孔”和“连通孔”2类。闭合大孔水凝胶的大孔之间相互独立；而连通大孔水凝胶的大孔之间则存在类似毛细管的微通道，微通道直径(*d*)可达微米级。连通大孔水凝胶的内部微通道可以在表面张力驱动下实现高效水分及溶质输运，从而在宏观上整合内部大孔结构、放大传质与负载优势。

大孔水凝胶的结构优势主要体现在以下3个方面。其一，微米级大孔为生物分子和细胞提供了充足的负载空间，可满足细胞在生长、增殖和三维迁移过程中的体积变化与形变需求[18~20]，非常适用于药物递送和细胞封装等场景；其二，大孔及孔间微通道可显著提升水凝胶内部的物质传输能力，有利于细胞的营养物质供给和代谢废物清除[21,22]，从而改善细胞存活状态与功能表达水平；其三，大孔结构赋予材料多级分层特征，可根据细胞类型和组织结构需求对孔径与空间分布进行定制[23~25]，同时通过大孔微环境的精细设计引入特定生物功能[26~28]，在构建高度仿生的3D细胞培养体系和组织工程支架中有独特价值。

综上，本综述围绕大孔水凝胶的“材料制备方法”与“应用设计策略”2条主线展开，以期阐明大孔结构设计在拓展水凝胶功能性中的核心作用(图1)。前者聚焦于大孔水凝胶的制备原理及孔径、孔隙率、孔间连通性等关键结构参数的调控，这些参数将直接影响细胞渗入效率和组织再生效果[29]；后者则结合典型案例，介绍凝胶模量调控、生物分子修饰以及大孔内部微环境设计等功能化策略，展示大孔水凝胶在不同应用场景下的“结构–功能”协同设计思路及代表性应用成果。

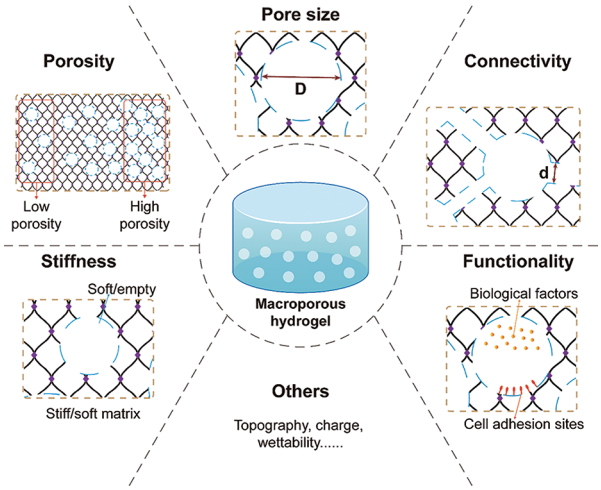

图1 大孔水凝胶材料设计和应用设计

Figure 1 Design directions for macroporous hydrogel materials and their applications

2 大孔水凝胶的制备方法

目前大孔水凝胶的制备方法已形成多元化体系，按大孔的生成机理分类，主要可分为：固体模板法、气体发泡法、冷冻凝胶法、相分离法以及3D打印法，各致孔方法有着不同的特点，所制出的大孔结构特征也各有特色(表1)。下面将逐一介绍各方法的基本原理，并重点讨论不同制备方法在水凝胶大孔尺寸、孔隙率及孔间连通性调控方面的特点与局限。

表1 各致孔方法的特点与相应孔结构特征

Table 1 Characteristics of various pore-forming methods and corresponding pore structure features

致孔方法	特点	孔结构特征
固体模板法	致孔剂直接决定孔结构	孔径、孔隙率可控
气体发泡法	简便高效，成本低	孔隙率高，孔间连通性高
冷冻凝胶法	温度调控冰模板形状	孔径可控，大孔形貌规整
相分离法	液滴相作为模板	孔径均匀，孔间连通性可控
3D打印法	定制复杂三维结构	精准控制孔径、孔隙率和连通性

2.1 固体模板法

固体模板法是一种操作简便、原理直观的大孔水凝胶制备技术。其核心思路为：选取合适的固体颗粒作为致孔剂，将其均匀分散于水凝胶前

体溶液中，待溶液成胶后，通过物理或化学手段去除固体模板，即可获得具有预设大孔结构的水凝胶(图2a)。

固体模板法的特点是原理直观、操作门槛低，大孔直径和形貌在很大程度上是对致孔剂尺寸和形状的“直接复制”[31~33]。由于模板颗粒一般是独立分散的，若需获得高连通性的大孔结构，通常要将致孔剂体积分数提高到50%以上，使颗粒之间形成空间接触，进而在模板移除后形成连通大孔结构[34]。在生物医学应用背景下，采用具有生物相容性的可降解高分子微颗粒作为致孔剂可以显著减少致孔剂残留及潜在毒性[35]。例如，Huebsch等[36]以高分子量海藻酸盐为原料制备直径约为150 μm的微凝胶，并将其作为致孔剂嵌入水凝胶基质中，后续微凝胶降解并留下空腔，实现了细胞的高效封装与后续增殖扩展。

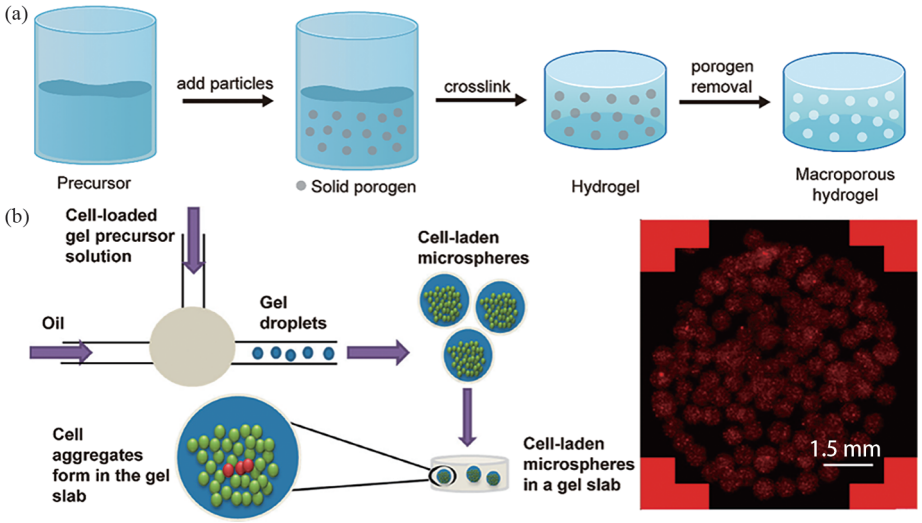

图 2　固体模板法的一般流程和具体方法：(a)固体模板法的一般制备流程；(b)液滴微流控技术制备尺寸均匀的可降解微凝胶，并用于制作大孔水凝胶[30] (2019 American Chemical Society 版权许可)

Figure 2　General workflow and specific techniques of the solid-template method. (a) General fabrication process of the solid-template approach; (b) Droplet microfluidics used to generate uniformly sized degradable microgels, which are then employed to fabricate macroporous hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [30]; Copyright (2019) American Chemical Society)

近年来，微流控技术的引入实现了对致孔剂尺寸与体积分数的精确调控，为大孔水凝胶的孔径分布和孔隙率的精细调节提供了新路径。Imaninezhad等[30]通过微流控技术制备了可降解的聚乙二醇(PEG)微球，其尺寸可在120~480 μm范围内精准调控，且孔径分布高度统一(图2b)。此微球可以封装细胞并作为可降解致孔剂参与水凝胶制备，在微球降解后获得负载细胞的大孔水凝胶，适用于多种生物医学应用领域。类似地，Jiang等[37]也基于液滴微流控技术开发了降解速率更快的聚乙二醇–降冰片烯–多巴胺(PEGNB-Dopa)微凝胶，为大孔水凝胶致孔剂制作提供了新的技术方案。需要指出的是，微流控技术虽具备优异的可控性，但其制备效率较低，目前仍主要局限于实验室研究阶段，距离广泛应用仍需进一步技术突破。

2.2　气体发泡法

气体发泡法是通过物理或化学手段将气体引入溶液中形成泡沫，从而构建多孔结构的有效策略，依据发泡原理可分为化学发泡法与物理发泡法2类。化学发泡法依靠发泡剂的化学反应(或聚合过程的副反应)原位产生气体，如碳酸氢钠与酸反应生成CO_2[38~40]，在气泡形成和生长的同时，水凝胶前体溶液发生交联固化，从而“冻结”气泡形貌并形成大孔水凝胶(图3a)。物理发泡则通过外部物理作用直接将气体掺入溶液中，主要包括机械剪切起泡、相变起泡和电解发泡等方式[41]。

化学发泡法的优势在于原料廉价、工艺简便，可制备孔径50~1000 μm范围内的大孔水凝胶[45]。其技术关键在于协同调控气体释放速率、溶液黏度以及交联凝胶化速率：若交联发生过早，气泡尚未充分形成和生长，孔隙结构会偏小；若交联过

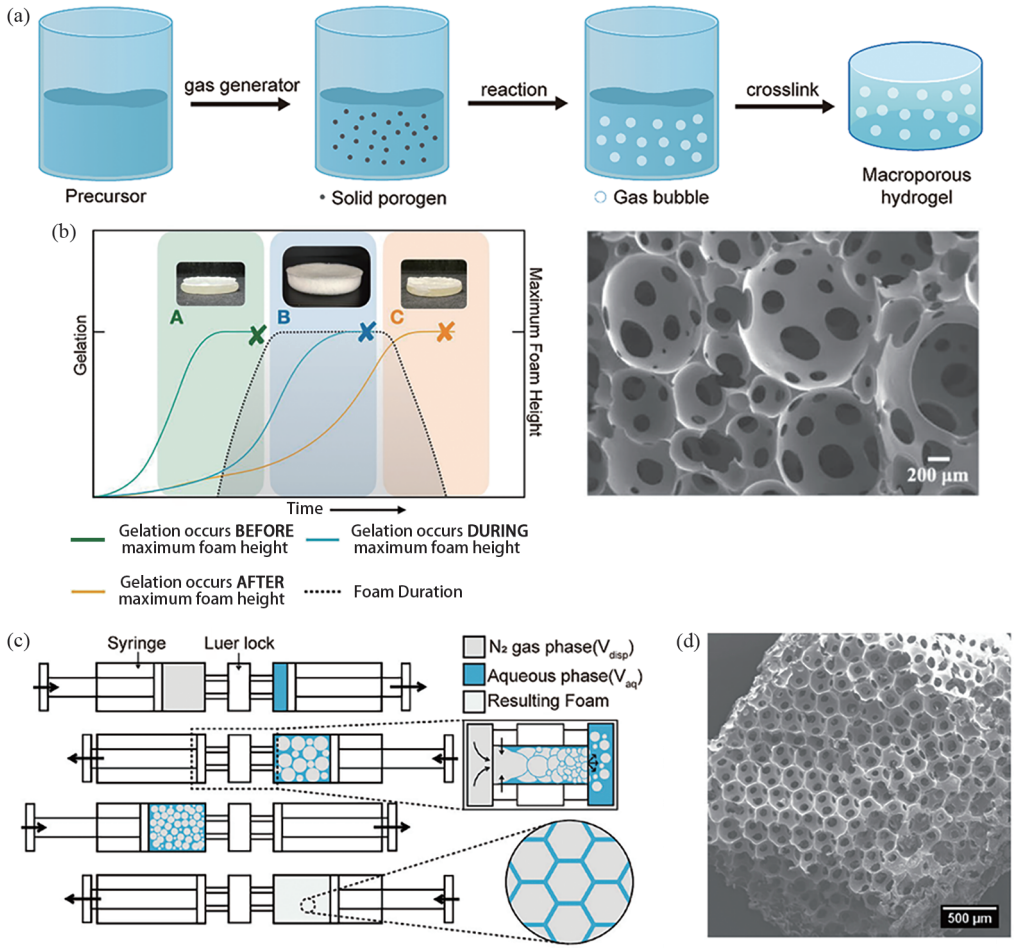

图 3 气体发泡法的具体策略以及水凝胶大孔形貌。(a)化学发泡法示意图；(b)在不同的时间进行聚合得到的大孔水凝胶及水凝胶的微观大孔形貌图[42] (2023 MDPI 版权许可)；(c)机械剪切起泡法示意图[43] (2020 American Chemical Society 版权许可)；(d)微流控鼓泡法得到均匀大孔水凝胶[44] (2019 American Chemical Society 版权许可)

Figure 3 Specific strategies of gas-foaming methods and the macroporous morphology of hydrogels. (a) Schematic illustration of the chemical foaming method; (b) Macroporous hydrogels obtained by polymerizing at different time points, along with their microscopic macroporous structures (Reprinted with permission from Ref. [42]; Copyright (2023) MDPI); (c) Schematic diagram of the mechanical shear-foaming method (Reprinted with permission from Ref. [43]; Copyright (2020) American Chemical Society); (d) Uniform macroporous hydrogels generated by microfluidic bubble templating (Reprinted with permission from Ref. [44]; Copyright (2019) American Chemical Society)

迟，气泡易发生合并和上浮，导致孔径分布不均、局部孔结构塌陷[42](图3b)。在实践中，可通过提高溶液黏度增强对气泡的“捕获”能力、选用溶解度较低的气体以增大孔径、添加表面活性剂提高泡沫稳定性、加快交联速率以快速固定泡沫结构等手段优化大孔结构的均匀性。化学发泡所得水凝胶常具有较高孔隙率和良好的孔间连通性，但在孔径分布的精确可控性方面存在一定局限。

在物理起泡策略中，机械剪切起泡是一种高效节能且易于操作的技术。典型操作流程为：将气体与前体溶液分别装入2个连通的注射器，通过反复快速推拉使大气泡在接口处破碎为小尺寸均一气泡，经多次循环获得稳定泡沫后，再进行交联固化形成大孔水凝胶[43](图3c)。该方法能获得百微米级均匀大孔，并能保障大孔间连通性[45]。此外，微流控鼓泡技术可通过精确控制气体压力和液体流速，制备尺寸高度一致的气泡并将其引入水凝胶前体溶液，成胶后得到孔径均匀的大孔水凝胶[44](图3d)，但装置复杂度高和制作效率低仍然是限制此技术进一步应用的因素。

2.3 冷冻凝胶法

低温技术很早就被用于大孔水凝胶的制备，传统冷冻干燥法的流程为：先将水凝胶在低温下冷冻，使其内部水分形成冰晶；随后通过真空升

华或升温熔融除去冰晶，在水凝胶内留下大孔结构(图4a)。该方法无需额外使用致孔剂或发泡剂，且孔隙形貌相对规整，还能通过调节冷冻温度和速率等参数来调控孔径与孔形[46,47]。但是，传统的冷冻干燥法存在一些局限，如：多次冷冻—干燥循环有助于扩大水凝胶的孔隙并改善孔间连通性，但频繁冻干会破坏水凝胶网络的完整性，导致其机械强度下降[48]。此外，冷冻干燥法所得孔结构还会经历弹性恢复过程，即在水凝胶复水、聚合物链重新获得活动能力后，大孔结构可能会因分子链回弹而消失，这一过程会降低水凝胶的孔径和孔隙率[49]。

冷冻交联法是对传统冷冻干燥法的技术革新，具备更广阔的应用前景。其基本步骤为：先将含有单体或聚合物前驱体的反应溶液在低温下冷冻，使部分溶剂结晶形成“原位致孔剂”；随后在未冻结相中完成聚合或交联反应；解冻后，溶剂晶体融化，留下大孔结构(图4b)。冷冻交联法兼具“模板可控成孔”和“无需致孔剂”双重优势，所得水凝胶常具备高度连通的大孔结构与一定的形状记忆特性，通过调控聚合物组分、冷冻温度及冷却速率等参数，可在较宽范围内调节孔径和孔隙形貌，其中温度是影响孔径的核心因素[50](图4c)。值得强调的是，交联作用强度是该策略稳定大孔结构的关键：若缺乏稳固的交联网络作为结构支撑，即便通过冰晶模板成功实现初始制

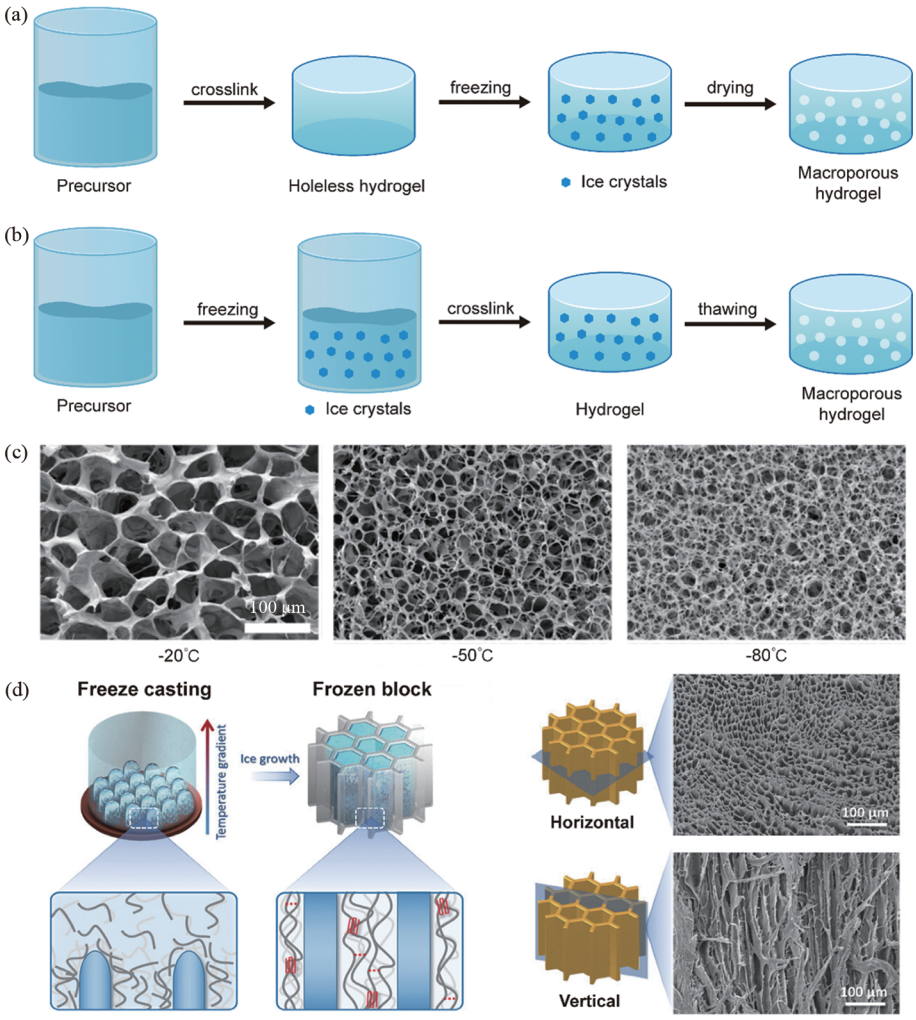

图 4　低温技术制备大孔水凝胶的代表性策略。(a)冷冻干燥法；(b)冷冻交联法；(c)冷冻交联法中温度对水凝胶的影响[50](2018 MDPI 版权许可)；(d)冷冻铸造法原理和各向异性大孔形貌[51](2022 Wiley 版权许可)

Figure 4　Representative strategies for fabricating macroporous hydrogels using low-temperature techniques. (a) Freeze-drying method; (b) Freeze-crosslinking method; (c) Effect of temperature on hydrogel formation in the freeze-crosslinking process (Reprinted with permission from Ref. [50]; Copyright (2018) MDPI); (d) Principle of freeze casting and anisotropic macroporous morphology (Reprinted with permission from Ref. [51]; Copyright (2022) Wiley)

孔，聚合物基体在冰晶融化后，仍易因自身力学强度不足，引发孔壁收缩、孔道坍塌或闭合等结构失效现象，最终导致目标大孔结构制备失败。

近年来，冷冻铸造策略被引入大孔水凝胶制备体系。该方法利用温度梯度诱导冰晶沿特定方向优先生长，成胶解冻后可获得各向异性大孔水凝胶：平行温度梯度方向的大孔呈条状排列，垂直方向则形成网状连通结构[51](图4d)，这类各向异性水凝胶在对传质特性有特定需求的组织工程领域具备巨大的应用潜力。

2.4 相分离法

相分离法是利用互不相溶的两相溶液制备大孔水凝胶的软模板方法，其具体原理为：前体溶液在聚合或环境变化过程中发生相分离，形成贫聚合物相(液滴相)与富聚合物相(连续相)两相结构，在相分离过程中对富聚合物连续相进行交联或聚合处理，并在后续去除液滴相溶剂，即可获得大孔水凝胶。

传统的相分离策略多采用水/油乳液构建亲疏水相分离体系：在表面活性剂存在下，疏水相分散为液滴，在水相中溶解水凝胶前体，在液滴形成和稳定的阶段引发水相聚合，最终去除疏水相得到大孔水凝胶(图5a)。然而，这类乳液体系普遍存在液滴相稳定性不足以及有机溶剂残留的问题，限制了其在生物医学领域的进一步应用。

为提高体系的生物相容性和孔径可控性，近年来科研人员开发了高分子–高分子相分离、聚合诱导相分离等全水相分离策略[53~55]。此类体系的两相均由水溶性、生物亲和性高分子构成，材料整体生物相容性优秀，更适用于构建生物医学应用的大孔水凝胶。通过调节各组分浓度、分子量和体积分数，可实现液滴相尺寸分布的直接控制，进而达成对水凝胶孔径的精确调控。

值得关注的是，全水相分离体系在特定条件下可形成双连续相结构。此时，通过对其中一相进行选择性交联，并在后续去除另一相，可获得具有高度连通性的三维大孔水凝胶(图5b)。例如，Hori等[52]通过调节明胶和聚乙二醇的混合比例实现双连续相分离，再经过光交联固化明胶连续相，成功制备了孔径大于10 μm的高连通性大孔

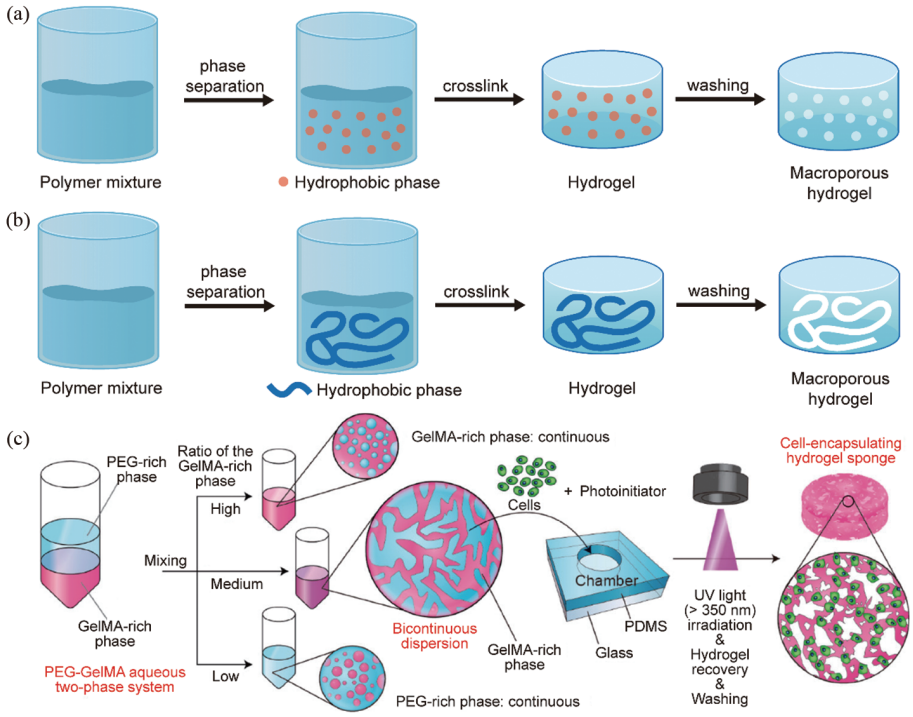

图5 相分离法制备大孔水凝胶。(a)亲疏水液滴相分离示意图；(b)全水双连续相分离示意图；(c)双连续相分离制备连通大孔水凝胶[52] (2019 American Chemical Society 版权许可)

Figure 5 Macroporous hydrogel fabrication *via* phase-separation methods. (a) Schematic illustration of hydrophilic–hydrophobic droplet phase separation; (b) Schematic illustration of all-aqueous bicontinuous phase separation; (c) Bicontinuous phase separation used to prepare interconnected macroporous hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [52]; Copyright (2019) American Chemical Society)

水凝胶(图5c)。后续的细胞封装实验证明，连通大孔结构可显著提升细胞活性和功能表达水平，展现出优秀的生物医学应用潜力。

2.5　3D打印

3D打印技术是近年来快速发展的先进制造手段，也已成为构建结构可控大孔水凝胶的重要工具。其基本原理是：将高含水量、可调力学性能和流变特性的水凝胶前体溶液作为“生物墨水”，在计算机辅助设计指导下，通过逐层沉积或光固化等方式构筑具有预设三维拓扑结构的水凝胶。如图6(a)所示，常见的打印方式包括喷墨打印、挤压打印、立体光刻以及激光辅助生物打印等[56]。不同打印方式对生物墨水的性能要求存在显著差异：喷墨打印通常适用于低黏度体系[57]，而挤压打印更适用于高黏度生物墨水[58]；立体光刻和激光辅助则要求打印生物墨水具备光聚合特性[59,60]。

相较于传统制孔方法，3D打印技术的独特优势在于能够精准定制复杂打孔结构。例如，Kang等[62]通过3D打印技术将可降解水凝胶作为牺牲模具嵌入仿生组织水凝胶内部，后续通过溶解去除模具，成功在仿生组织水凝胶内构建出营养和氧气运输的微通道。他们发现，微通道的引入能显著提高仿生组织内部细胞的存活率并促进血管的生成，为含血管组织的仿生构建提供了关键支撑。

3D打印实现水凝胶大孔结构精准设计的技术关键在于打印工艺的多参数协同调控。如图6(b)所示，Ahmadi Soufivand等[61]选用形状可控且具有交联特性的海藻酸盐–明胶复合材料作为生物墨水，通过挤出打印法制备大孔水凝胶，系统阐述了如何通过优化打印参数实现大孔水凝胶几何参数控制的精准调控。在他们的研究中，打印温度、挤出压力、打印速度以及喷嘴挤出直径等参数均会影响打印精度；此外，层高、挤出直径与孔径等

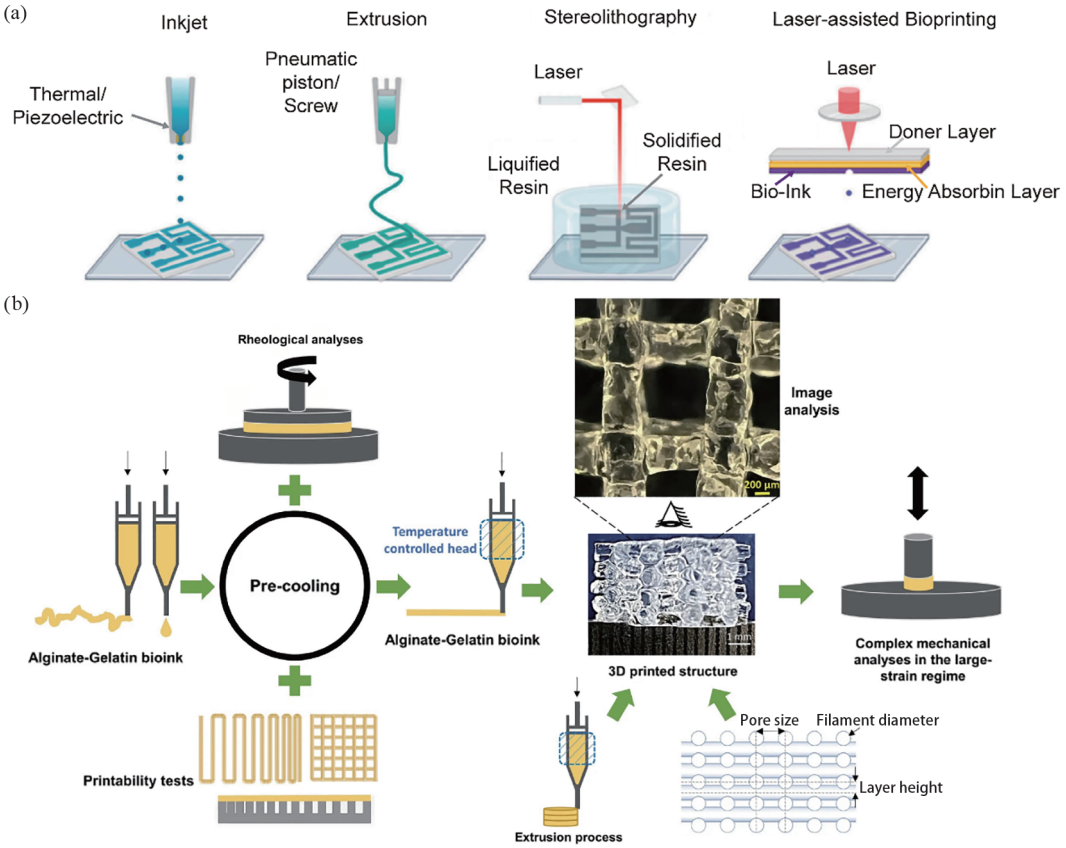

图6　3D打印策略与调控方法。(a)打印方法包括喷墨打印、挤压打印、立体光刻和激光辅助生物打印[56] (2023 MDPI版权许可)；(b) 3D打印调控大孔水凝胶性质[61] (2023 Springer版权许可)

Figure 6　3D printing strategies and regulation methods. (a) Printing methods include inkjet printing, extrusion-based printing, stereolithography, and laser-assisted bioprinting (Reprinted with permission from Ref. [56]; Copyright (2023) MDPI); (b) 3D printing-enabled regulation of macroporous hydrogel properties (Reprinted with permission from Ref. [61]; Copyright (2023) Springer)

几何参数还会影响大孔水凝胶的机械性能。

目前关于3D打印大孔水凝胶的研究主要集中在生物墨水优化和打印精度提高两个方向，且已经有了广泛的应用。在生物墨水设计方面，Moazzam等[63]提出了一种基于明胶/氧化藻酸盐的新型配方，结合3D打印和低温凝胶技术，成功制备了高孔隙率的大孔水凝胶。在打印精度方面，Luo等[64]结合3D打印和表面交联策略，构建了具有开放孔隙和全互联微通道的3D大孔水凝胶，为组织血管化生物支架的构建提供了有效参考。在实际应用中，Guan等[65]通过3D打印技术制作了机械强度高、孔径均一的大孔水凝胶支架，可为骨髓间充质干细胞(BMSCs)的增殖、分化以及细胞外基质合成提供适配的微环境。

综上，3D打印大孔水凝胶技术凭借其精准的结构设计能力与优异的可重复性，在组织工程、再生医学及个性化医疗器械等领域具备广阔的应用前景。

3 大孔水凝胶的应用设计

凭借其微米级大孔结构与高比表面积，大孔水凝胶不仅是优秀的“储存–传输”载体，也是可精细调控细胞行为的三维仿生平台。当前的应用设计主要集中在药物递送缓释、三维细胞培养以及组织工程3大领域。通过调节水凝胶模量与孔径、改造孔内微环境、设计孔隙拓扑结构等手段，可针对不同场景实现“结构–功能”一体化优化。

3.1 药物递送

常见药物存在着口服效率低、靶向性差、持续时间短等问题，因此药物递送一直是生物医学领域的研究热点。在药物递送实际应用中，递送载体的核心性能指标聚焦于药物负载能力与药物释放性能两大维度，大孔水凝胶依托其独特的大孔结构所赋予的优异药物负载潜能及高效物质扩散特性，可同时满足上述两方面核心需求，在构建可控药物递送与释放系统中展现出显著优势[66~69]。通过孔径、孔隙率调控和大孔表面处理等策略，大孔水凝胶在多种药物递送场景中都有应用。例如，可控溶胀和机械性能的大孔水凝胶已实现了胃滞留给药[70]和肠道靶向递送给药[71]的技术突破。

大孔水凝胶在药物递送领域的核心优势在于其卓越的负载能力，可实现多肽、核酸、蛋白质等大分子药物乃至活细胞的高效负载。例如，Bencherif等[72]利用大孔水凝胶负载肿瘤细胞(F10-B16)，构建了可注射型大孔水凝胶癌症疫苗，展示出优异的疫苗递送效率与免疫激活潜力。但需注意的是，大孔水凝胶的高孔隙率虽然有利于药物装载，却也容易导致药物快速渗漏，因此需要引入额外的控释功能模块，以优化药物的封存和释放性能[73]。针对这一问题，Abune等[74]在大孔水凝胶的网络上修饰核酸适配体，实现了对血管生成因子(VEGF和bFGF)的特异性捕获与缓慢释放，显著降低生长因子的扩散速率并延长给药时间(图7a)，从而协同刺激血管再生。

通过整合大孔结构与智能响应模块、缓释机制，大孔水凝胶能实现药物释放的时空可编程调控，为精准治疗提供技术支撑。Duan等[75]通过化学气相沉积在大孔水凝胶表面引入青蒿酮(artemisone)控释涂层，构建了兼具高负载容量与可控释放能力的药物递送平台(图7b)，为慢性病长期给药体系提供了新的设计思路。Shin等[76]利用模板法在磁响应铁凝胶中构建大孔结构，显著提升了铁凝胶微珠对大分子药物的负载能力。他们还将铁凝胶制成可注射微珠，构建了兼具结构稳定性、高载药量、磁响应按需释放的可注射智能递送系统(图7c)。

总体而言，大孔水凝胶可高效负载各类生物大分子及细胞，且能与多种刺激响应模块协同作用，实现药物高效载递与精准时空释放，在未来的医疗体系中有不可替代的应用价值。

3.2 三维细胞培养

传统的体外平板培养难以实现众多复杂的细胞生命活动，因此体外三维细胞培养逐渐受到科研人员的广泛关注。在三维细胞培养体系的构建中，需要对复杂的微环境进行精准调控以实现对细胞行为的定向干预。通过对孔径、大孔空间立体分布以及孔间微通道等结构进行设计，大孔水凝胶能模拟并构建多样化的仿生三维细胞微环境，是搭建三维细胞培养体系与类器官微环境的理想材料之一[77,78]。此外，通过对大孔表面进行生物分子修饰，大孔水凝胶可进一步被赋予精准调控细胞行为的能力[79]，是极具应用潜力的多功能细胞培养平台。现有的研究显示，大孔结构的引入能显著改善细胞周围的微环境，提高细胞活性并指导细胞行为[80,81]。例如，Lee等[82]利用精密3D打印技术调控材料局部孔径和表面粗糙度，

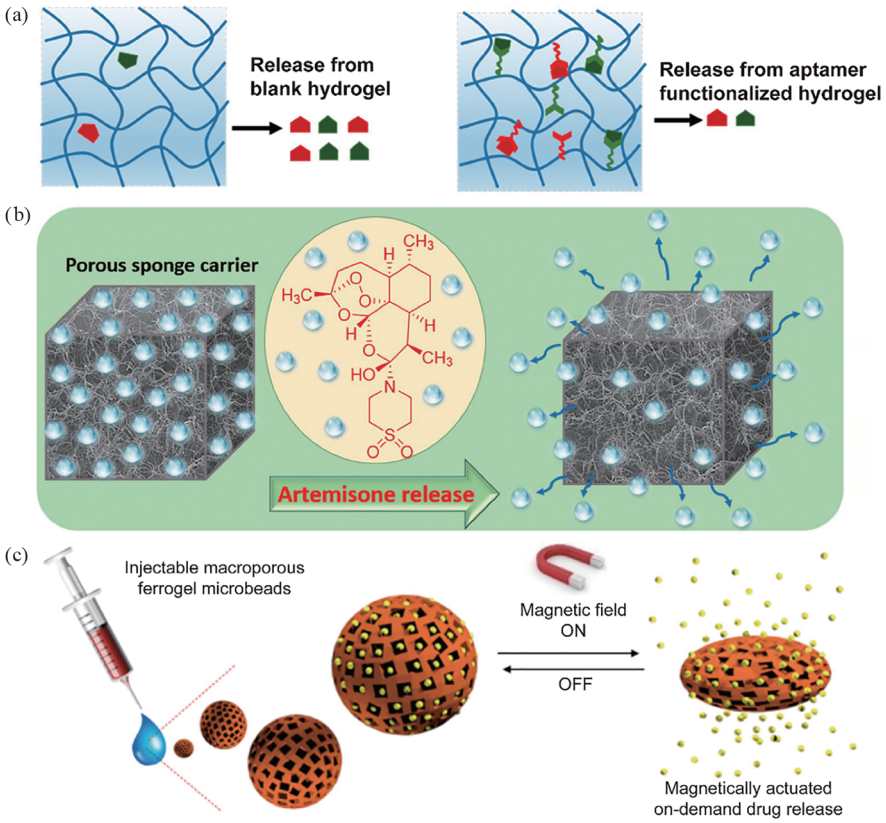

图 7　大孔水凝胶药物递送应用。(a)核酸适配体缓释生长因子示意图[74] (2019 American Chemical Society 版权许可)；(b)涂层大孔水凝胶[75] (2017 American Chemical Society 版权许可)；(c)大孔铁凝胶微球[76] (2017 American Chemical Society 版权许可)

Figure 7　Applications of macroporous hydrogels in drug delivery. (a) Schematic illustration of nucleic acid aptamer–mediated sustained release of growth factors (Reprinted with permission from Ref. [74]; Copyright (2019) American Chemical Society); (b) Coated macroporous hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [75]; Copyright (2017) American Chemical Society); (c) Macroporous ferrogels in microsphere form (Reprinted with permission from Ref. [76]; Copyright (2017) American Chemical Society)

实现了对细胞分布和迁移的精准控制，证实了材料孔隙结构对细胞行为的关键调控作用(图 8a)。

大孔水凝胶可凭借其独特的大孔微环境和可调物理属性，实现对细胞行为的智能调控。Yin 等[83]基于全水液–液相分离策略，构建了兼具可调孔径、可控力学性能、生物活性配体精准分布以及酶响应性降解性能的规模细胞制备型大孔水凝胶(图 8b)。在该体系中，间充质干细胞(MSCs)在中等模量的大孔水凝胶中呈现出 2 类不同状态：一类细胞黏附于孔壁，呈现出快速增殖和 ECM 分泌特性；另一类细胞则以球状体形式聚集于孔内，维持了良好的干性和生物功能。水凝胶酶解后，孔壁细胞与孔内球状细胞分泌的天然 ECM 融合，形成 MSC-ECM 球体，为功能性细胞产品的规模化制备提供了全新路径。

大孔水凝胶还能通过大孔结构与基质性能协同作用，实现细胞行为的调控。Zauchner 等[84]利用聚合诱导相分离技术制备了孔径可控的可降解大孔水凝胶，可用于体外三维细胞培养，还能作为微流控芯片支持间充质干细胞形成三维细胞网络(图 8c)，并显著促进细胞成骨分化和基质矿化。Xie 等[85]借鉴弹性蛋白原的结构特征，设计了一种由疏水基团和交联结构域交替排列的大分子，并以此制备了高交联密度刚性微区域与弱交联、大孔隙的软区域相互嵌套的异质化水凝胶。此水凝胶软-硬区域的协同作用可促进干细胞黏附和铺展，并增强细胞力学信号感知能力，从而实现对细胞命运的精准调控。

综上所述，大孔水凝胶通过可编程的孔结构、力学性能与生物化学属性，为细胞营造了更接近天然 ECM 的三维微环境。其在促进细胞间通讯、调控细胞行为以及实现规模化细胞制备方面展现

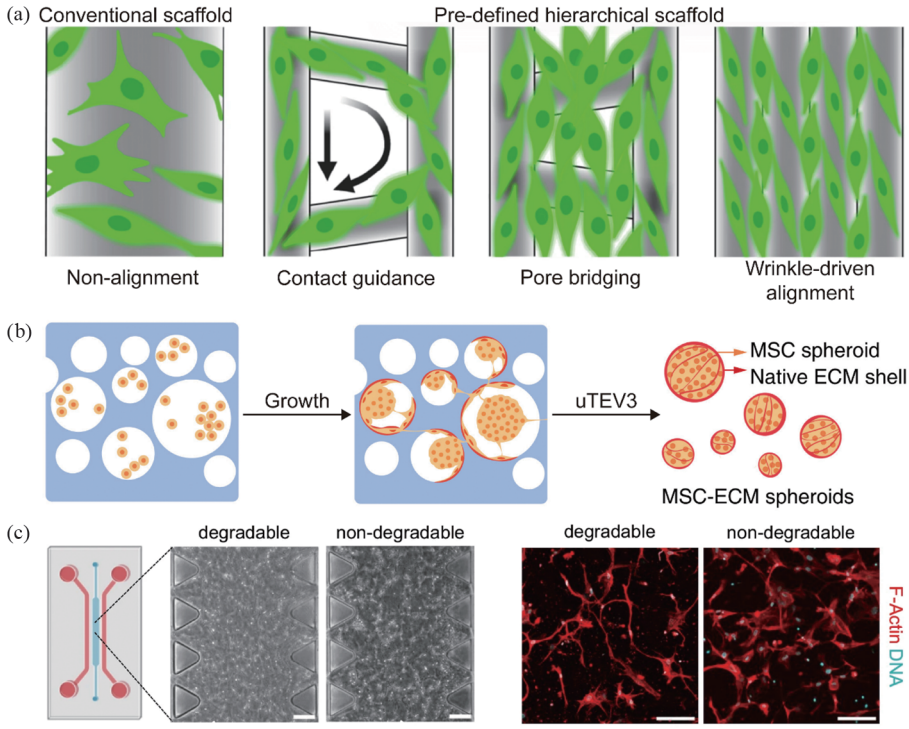

图 8 大孔水凝胶在三维细胞培养中的应用。(a)水凝胶孔隙结构影响细胞迁移和排列[82] (2025 Springer Nature 版权许可)；(b)从大孔水凝胶中获取扩展的MSCs[83] (2025 National Academy of Sciences 版权许可)；(c)大孔水凝胶芯片内形成三维骨细胞网络(左图比例尺：200 μm，右图比例尺：100 μm)[84] (2024 Springer Nature 版权许可)

Figure 8 Applications of macroporous hydrogels in 3D cell culture. (a) Influence of hydrogel pore structures on cell migration and alignment (Reprinted with permission from Ref. [82]; Copyright (2025) Springer Nature); (b) Harvesting expanded MSCs from macroporous hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [83]; Copyright (2025) National Academy of Sciences); (c) Formation of a three-dimensional osteocyte network within a macroporous hydrogel chip (left scale bar: 200 μm; right scale bar: 100 μm) (Reprinted with permission from Ref. [84]; Copyright (2024) Springer Nature)

出独特优势，为新一代三维细胞培养体系的构建奠定了坚实基础。

3.3 组织工程

在组织工程领域，不同组织的生理结构和功能特性差异显著，这对水凝胶在该领域的实际应用提出了差异化的精准需求。大孔水凝胶凭借微米级孔隙结构，不仅可以实现高效分子存储与快速的物质传输，还可以通过构建程序化调控细胞浸润、增殖与表型的三维仿生基质来营造细胞亲和性微环境，是模拟天然组织的理想候选材料[86]。更为关键的是，通过对孔径、孔间连通性、力学支撑性能和生化信号空间分布进行设计，大孔水凝胶能在分子、细胞及组织等多尺度上匹配目标组织的生物和力学特性[87]，进而推动其在伤口愈合[88]、血管构建[89]、神经再生[53]和骨组织修复[90]等组织工程领域的应用。

尽管大孔水凝胶在组织工程领域应用广泛，但关于其机械生物学的系统性研究仍较为欠缺。针对这个问题，Jiang等[91]利用低温凝胶法制备孔径和模量可解耦调控的大孔水凝胶，用以探究细胞对材料单一结构(如孔径)或机械性能变化的响应规律。研究表明，较大孔径更有利于细胞侵入(图9a)，更符合组织工程应用的需求。这一研究实现了在保持材料生化组成不变的前提下，对大孔水凝胶单一结构要素的精准优化，为个体化再生治疗方案的设计提供了新的技术思路。

近年来，更多研究逐渐聚焦于利用大孔水凝胶的多尺度结构调控孔内微环境，以更有效地引导细胞行为并促进组织再生。例如，Xue等[92]结合全水相分离与蛋白质纤维界面超分子自组装技术，构建了一种“壳硬化”大孔水凝胶(图9b)，并应用于干细胞介导的骨组织再生。该水凝胶在大孔界面形成刚性蛋白质纤维“孔壳”，可持续提供诱导干细胞成骨分化的机械信号，且能在外界机械应力作用时保护孔内细胞免受损伤。同时，水凝胶的软性基质具备可调控的降解速率，能在时

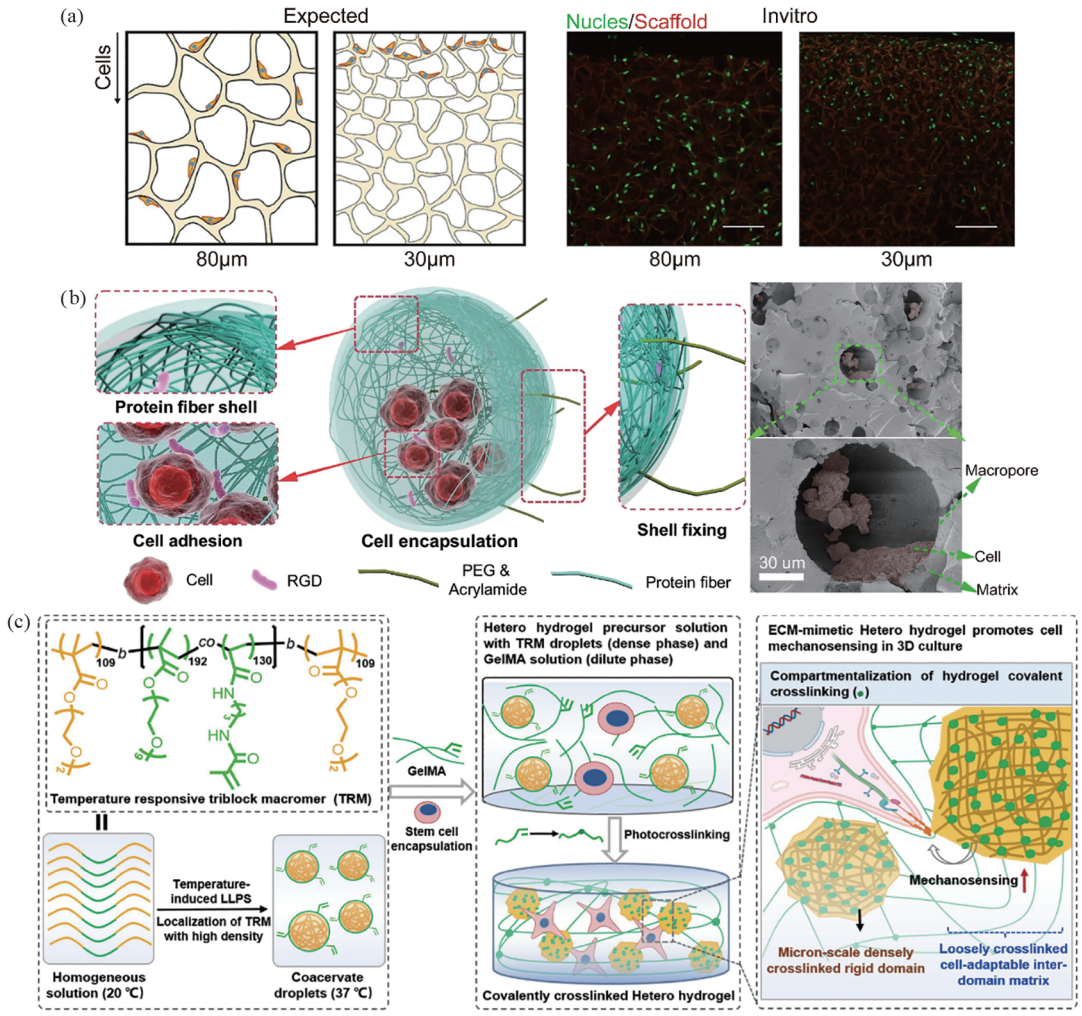

图 9　大孔水凝胶在组织修复中的应用。(a)水凝胶孔径影响细胞渗入(比例尺：100 μm)[91] (2019 Springer Nature 版权许可)；(b)壳硬化大孔水凝胶[92] (25 Springer Nature 版权许可)；(c)细胞(微米)尺度非均质性水凝胶[93] (25 American Chemical Society 版权许可)

Figure 9　Applications of macroporous hydrogels in tissue repair. (a) Effect of hydrogel pore size on cell infiltration (scale bar: 100 μm) (Reprinted with permission from Ref. [91]; Copyright (2019) Springer Nature); (b) Shell-hardened macroporous hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [92]; Copyright (2025) Springer Nature); (c) Cell-scale (micrometer-scale) heterogeneous hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [93]; Copyright (2025) American Chemical Society)

间尺度上与新生骨组织的形成进程相匹配。该新型大孔水凝胶突破了传统水凝胶在负载能力和力学支撑上的局限，为干细胞介导的组织再生提供了新的设计策略。

同样是辅助骨组织再生，Zhao 等[93]基于温度响应液–液相分离构建了一种细胞尺度(微米级)网络结构非均质性水凝胶(图 9c)。该水凝胶内的高密度共价交联刚性微区会降低周边软基质区域的相对交联密度，进而扩大局部网络孔隙，赋予基质可重塑性，有利于细胞铺展和迁移。同时，刚性微区还能显著增强细胞的力信号感知与传导，从而促进细胞成骨分化与骨组织再生。这项研究不仅为仿生 ECM 生物材料的构建提供了参考，还深化了对细胞力学调控机制的认知。

综上所述，大孔水凝胶通过可调控的孔结构、力学特性与生物活性，为构建高仿生度组织再生微环境提供了强有力的材料基础。其在促进细胞浸润、调节干细胞命运以及支撑功能组织重建等方面展现出显著优势，正逐渐成为组织工程领域中最具发展潜力的材料体系之一。

4　总结与展望

随着对“孔结构–功能”耦合机制认知的不断深化，大孔水凝胶已从基础多孔支架逐步演化

为兼具结构可编程性与生物功能适应性的智能软物质体系。通过固体模板法、气体发泡、冷冻凝胶、相分离以及3D打印等多元化制备手段，研究者能够精确调控孔径分布与孔间连通性，进而实现模量梯度设计、生物活性修饰及大孔微环境工程化构筑，持续拓展其在药物递送、三维细胞培养和组织再生等前沿领域的应用场景。

当前研究仍面临基础理论与临床转化的双重挑战：在科学层面，气泡成核动力学、全水相分离机理及非平衡流变场中孔结构演化规律等关键机制尚未建立普适性理论框架；在技术层面，现有制备方法受成本效益、结构保真度与规模化生产能力的限制，导致高性能大孔水凝胶临床转化进程受阻。

未来研究需着力融合多尺度原位表征与计算模拟，系统揭示孔结构形成与演化机理以指导材料可预测设计；通过耦合力学/光/电响应模块与大孔拓扑结构，实现对药物递送与细胞行为的时空协同控制；同时引入分子网络–介观结构–宏观性能跨尺度优化策略，加速临床转化进程。随着材料设计与制造技术的革新，大孔水凝胶有望在类器官制造、疾病模型仿真及再生医学领域引发变革性突破。

参考文献

1 Wu, J. H.; Chen, A. P.; Qin, M.; Huang, R.; Zhang, G.; Xue, B.; Wei, J. W.; Li, Y.; Cao, Y.; Wang, W. Hierarchical construction of a mechanically stable peptide-graphene oxide hybrid hydrogel for drug delivery and pulsatile triggered release *in vivo*. *Nanoscale*, **2015**, 7(5), 1655–1660.

2 Qu, J.; Liang, Y. P.; Shi, M. T.; Guo, B. L.; Gao, Y. Z.; Yin, Z. H. Biocompatible conductive hydrogels based on dextran and aniline trimer as electro-responsive drug delivery system for localized drug release. *Int. J. Biol. Macromol*., **2019**, 140, 255–264.

3 Dreiss, C. A. Hydrogel design strategies for drug delivery. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci*., **2020**, 48, 1–17.

4 Yeo, Y.; Geng, W. L.; Ito, T.; Kohane, D. S.; Burdick, J. A.; Radisic, M. Photocrosslinkable hydrogel for myocyte cell culture and injection. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater*., **2007**, 81B(2), 312–322.

5 Xue, B.; Tang, D. H.; Wu, X.; Xu, Z. Y.; Gu, J.; Han, Y. Y.; Zhu, Z. S.; Qin, M.; Zou, X. P.; Wang, W.; Cao, Y. Engineering hydrogels with homogeneous mechanical properties for controlling stem cell lineage specification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2021**, 118(37), e2110961118.

6 Caliari, S. R.; Burdick, J. A. A practical guide to hydrogels for cell culture. *Nat. Methods*, **2016**, 13(5), 405–414.

7 Yu, X. D.; Li, X.; Kan, L.; Pan, P.; Wang, X.; Liu, W. T.; Zhang, J. S. Double network microcrystalline cellulose hydrogels with high mechanical strength and biocompatibility for cartilage tissue engineering scaffold. *Int. J. Biol. Macromol*., **2023**, 238, 124113.

8 Tang, J.; Mura, C.; Lampe, K. J. Stimuli-responsive, pentapeptide, nanofiber hydrogel for tissue engineering. *J. Am. Chem. Soc*., **2019**, 141(12), 4886–4899.

9 Griffith, L. G.; Naughton, G. Tissue engineering: current challenges and expanding opportunities. *Science*, **2002**, 295(5557), 1009–1014.

10 Mandal, B. B.; Kundu, S. C. Cell proliferation and migration in silk fibroin 3D scaffolds. *Biomaterials*, **2009**, 30(15), 2956–2965.

11 Lien, S. M.; Ko, L. Y.; Huang, T. J. Effect of pore size on ECM secretion and cell growth in gelatin scaffold for articular cartilage tissue engineering. *Acta Biomater*., **2009**, 5(2), 670–679.

12 Amsden, B. G. Hydrogel mesh size and its impact on predictions of mathematical models of the solute diffusion coefficient. *Macromolecules*, **2022**, 55(18), 8399–8408.

13 Griffon, D. J.; Sedighi, M. R.; Schaeffer, D. V.; Eurell, J. A.; Johnson, A. L. Chitosan scaffolds: interconnective pore size and cartilage engineering. *Acta Biomater*., **2006**, 2(3), 313–320.

14 Foudazi, R.; Zowada, R.; Manas-Zloczower, I.; Feke, D. L. Porous hydrogels: present challenges and future opportunities. *Langmuir*, **2023**, 39(6), 2092–2111.

15 Chen, D.; Yang, B. R.; Yang, C.; Wu, J. J.; Zhao, Q. Macroporous hydrogels prepared by ice templating: developments and challenges. *Chin. J. Chem*., **2023**, 41(22), 3082–3096.

16 Bao, M.; Xie, J.; Piruska, A.; Huck, W. T. S. 3D microniches reveal the importance of cell size and shape. *Nat. Commun*., **2017**, 8(1), 1962.

17 Janoušková, O.; Přádný, M.; Vetrík, M.; Chylíková Krumbholcová, E.; Michálek, J.; Dušková Smrčková, M. Biomimetic modification of dual porosity poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogel scaffolds: porosity and stem cell growth evaluation. *Biomed. Mater*., **2019**, 14(5), 055004.

18 Koch, B.; Sanchez, S.; Schmidt, C. K.; Swiersy,

A.; Jackson, S. P.; Schmidt, O. G. Confinement and deformation of single cells and their nuclei inside size-adapted microtubes. *Adv. Healthc. Mater*., **2014**, 3(11), 1753–1758.

19 Streichan, S. J.; Hoerner, C. R.; Schneidt, T.; Holzer, D.; Hufnagel, L. Spatial constraints control cell proliferation in tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*., **2014**, 111(15), 5586–5591.

20 Doolin, M. T.; Stroka, K. M. Physical confinement alters cytoskeletal contributions towards human mesenchymal stem cell migration. *Cytoskeleton*, **2018**, 75(3), 103–117.

21 Ling, Y. B.; Rubin, J.; Deng, Y. T.; Huang, C.; Demirci, U.; Karp, J. M.; Khademhosseini, A. A cell-laden microfluidic hydrogel. *Lab Chip*, **2007**, 7(6), 756–762.

22 Brigham, M. D.; Bick, A.; Lo, E.; Bendali, A.; Burdick, J. A.; Khademhosseini, A. Mechanically robust and bioadhesive collagen and photocrosslinkable hyaluronic acid semi-interpenetrating networks. *Tissue Eng. Part A*, **2009**, 15(7), 1645–1653.

23 Fu, J. Y.; Wiraja, C.; Muhammad, H. B.; Xu, C. J.; Wang, D. A. Improvement of endothelial progenitor outgrowth cell (EPOC)-mediated vascularization in gelatin-based hydrogels through pore size manipulation. *Acta Biomater*., **2017**, 58, 225–237.

24 Han, Y.; Lian, M. F.; Wu, Q.; Qiao, Z. G.; Sun, B. B.; Dai, K. R. Effect of pore size on cell behavior using melt electrowritten scaffolds. *Front. Bioeng. Biotechnol*., **2021**, 9, 629270.

25 Lu, D. H.; Zeng, Z. W.; Geng, Z. J.; Guo, C. P.; Pei, D. T.; Zhang, J.; Yu, S. Macroporous methacrylated hyaluronic acid hydrogel with different pore sizes for *in vitro* and *in vivo* evaluation of vascularization. *Biomed. Mater*., **2022**, 17(2), 025006.

26 Santos, P. A.; Rocha, C. S.; Baptista, M. S. Adhesion and proliferation of *HeLa* and fibroblast cells on chemically-modified gold surfaces. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2014**, 123, 429–438.

27 Ueno, M.; Lo, C. W.; Barati, D.; Conrad, B.; Lin, T.; Kohno, Y.; Utsunomiya, T.; Zhang, N.; Maruyama, M.; Rhee, C.; Huang, E. J.; Romero-Lopez, M.; Tong, X. M.; Yao, Z. Y.; Zwingenberger, S.; Yang, F.; Goodman, S. B. Interleukin-4 overexpressing mesenchymal stem cells within gelatin-based microribbon hydrogels enhance bone healing in a murine long bone critical-size defect model. *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **2020**, 108(11), 2240–2250.

28 Surmeneva, M. A.; Kleinhans, C.; Vacun, G.; Kluger, P. J.; Schönhaar, V.; Müller, M.; Hein, S. B.; Wittmar, A.; Ulbricht, M.; Prymak, O.; Oehr, C.; Surmenev, R. A. Nano-hydroxyapatite-coated metal-ceramic composite of iron-tricalcium phosphate: improving the surface wettability, adhesion and proliferation of mesenchymal stem cells *in vitro*. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2015**, 135, 386–393.

29 Annabi, N.; Nichol, J. W.; Zhong, X.; Ji, C. D.; Koshy, S.; Khademhosseini, A.; Dehghani, F. Controlling the porosity and microarchitecture of hydrogels for tissue engineering. *Tissue Eng. Part B Rev*., **2010**, 16(4), 371–383.

30 Imaninezhad, M.; Hill, L.; Kolar, G.; Vogt, K.; Zustiak, S. P. Templated macroporous polyethylene glycol hydrogels for spheroid and aggregate cell culture. *Bioconjugate Chem*., **2019**, 30(1), 34–46.

31 Coogan, K. R.; Stone, P. T.; Sempertegui, N. D.; Rao, S. S. Fabrication of micro-porous hyaluronic acid hydrogels through salt leaching. *Eur. Polym. J*., **2020**, 135, 109870.

32 Burger, D.; Beaumont, M.; Rosenau, T.; Tamada, Y.; Burger, D.; Beaumont, M.; Rosenau, T.; Tamada, Y. Porous silk fibroin/cellulose hydrogels for bone tissue engineering *via* a novel combined process based on sequential regeneration and porogen leaching. *Molecules*, **2020**, 25(21), 5097.

33 Haung, S. M.; Lin, Y. T.; Liu, S. M.; Chen, J. C.; Chen, W. C. *In vitro* evaluation of a composite gelatin-hyaluronic acid-alginate porous scaffold with different pore distributions for cartilage regeneration. *Gels*, **2021**, 7(4), 165.

34 Dušková-Smrčková, M.; Zavřel, J.; Bartoš, M.; Kaberova, Z.; Filová, E.; Zárubová, J.; Šlouf, M.; Michálek, J.; Vampola, T.; Kubies, D. Communicating macropores in PHEMA-based hydrogels for cell seeding: probabilistic open pore simulation and direct micro-CT proof. *Mater. Des*., **2021**, 198, 109312.

35 Dragan, E. S.; Dinu, M. V. Advances in porous chitosan-based composite hydrogels: synthesis and applications. *React. Funct. Polym*., **2020**, 146, 104372.

36 Huebsch, N.; Lippens, E.; Lee, K.; Mehta, M.; Koshy, S. T.; Darnell, M. C.; Desai, R. M.; Madl, C. M.; Xu, M.; Zhao, X. H.; Chaudhuri, O.; Verbeke, C.; Kim, W. S.; Alim, K.; Mammoto, A.; Ingber, D. E.; Duda, G. N.; Mooney, D. J. Matrix elasticity of void-forming hydrogels controls transplanted-stem-cell-mediated bone formation. *Nat. Mater*., **2015**, 14(12), 1269–1277.

37 Jiang, Z. L.; Lin, F. Y.; Jiang, K.; Nguyen, H.; Chang, C. Y.; Lin, C. C. Dissolvable microgel-templated macroporous hydrogels for controlled cell assembly. *Biomater. Adv*., **2022**, 134, 112712.

38 Keskar, V.; Marion, N. W.; Mao, J. J.; Gemeinhart, R. A. *In vitro* evaluation of macroporous hydrogels to facilitate stem cell infiltration, growth, and mineralization. *Tissue*

Eng. Part A, **2009**, 15(7), 1695–1707.

39 Ali Poursamar, S.; Hatami, J.; Lehner, A. N.; da Silva, C. L.; Ferreira, F. C.; Antunes, A. P. M. Gelatin porous scaffolds fabricated using a modified gas foaming technique: characterisation and cytotoxicity assessment. *Mater. Sci. Eng. C*, **2015**, 48, 63–70.

40 Catanzano, O.; Soriente, A.; La Gatta, A.; Cammarota, M.; Ricci, G.; Fasolino, I.; Schiraldi, C.; Ambrosio, L.; Malinconico, M.; Laurienzo, P.; Raucci, M. G.; Gomez d'Ayala, G. Macroporous alginate foams crosslinked with strontium for bone tissue engineering. *Carbohydr. Polym*., **2018**, 202, 72–83.

41 Drenckhan, W.; Saint-Jalmes, A. The science of foaming. *Adv. Colloid Interface Sci*., **2015**, 222, 228–259.

42 Pinthong, T.; Yooyod, M.; Daengmankhong, J.; Tuancharoensri, N.; Mahasaranon, S.; Viyoch, J.; Jongjitwimol, J.; Ross, S.; Ross, G. M. Development of natural active agent-containing porous hydrogel sheets with high water content for wound dressings. *Gels*, **2023**, 9(6), 459.

43 Zowada, R.; Foudazi, R. Polyfoam: Foam-templated microcellular polymers. *Langmuir*, **2020**, 36(27), 7868–7878.

44 Dehli, F.; Rebers, L.; Stubenrauch, C.; Southan, A. Highly ordered gelatin methacryloyl hydrogel foams with tunable pore size. *Biomacromolecules*, **2019**, 20(7), 2666–2674.

45 Ben Djemaa, I.; Auguste, S.; Drenckhan-Andreatta, W.; Andrieux, S. Hydrogel foams from liquid foam templates: properties and optimisation. *Adv. Colloid Interface Sci*., **2021**, 294, 102478.

46 Brougham, C. M.; Levingstone, T. J.; Shen, N.; Cooney, G. M.; Jockenhoevel, S.; Flanagan, T. C.; O'Brien, F. J. Freeze-drying as a novel biofabrication method for achieving a controlled microarchitecture within large, complex natural biomaterial scaffolds. *Adv. Healthc. Mater*., **2017**, 6(21), 1700598.

47 Wu, X. M.; Black, L.; Santacana-Laffitte, G.; Patrick, C. W., Jr. Preparation and assessment of glutaraldehyde-crosslinked collagen–chitosan hydrogels for adipose tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **2007**, 81A(1), 59–65.

48 Memic, A.; Colombani, T.; Eggermont, L. J.; Rezaeeyazdi, M.; Steingold, J.; Rogers, Z. J.; Navare, K. J.; Mohammed, H. S.; Bencherif, S. A. Latest advances in cryogel technology for biomedical applications. *Adv. Ther*., **2019**, 2(4), 1800114.

49 Chen, D.; Zhang, Y.; Ni, C. J.; Ma, C.; Yin, J.; Bai, H.; Luo, Y. W.; Huang, F. H.; Xie, T.; Zhao, Q. Drilling by light: ice-templated photo-patterning enabled by a dynamically crosslinked hydrogel. *Mater. Horiz*., **2019**, 6(5), 1013–1019.

50 Rezaeeyazdi, M.; Colombani, T.; Memic, A.; Bencherif, S. A. Injectable hyaluronic acid-*co*-gelatin cryogels for tissue-engineering applications. *Materials*, **2018**, 11(8), 1374.

51 Dong, X. Y.; Guo, X.; Liu, Q. Y.; Zhao, Y. J.; Qi, H. B.; Zhai, W. Strong and tough conductive organo-hydrogels *via* freeze-casting assisted solution substitution. *Adv. Funct. Mater*., **2022**, 32(31), 2203610.

52 Hori, A.; Watabe, Y.; Yamada, M.; Yajima, Y.; Utoh, R.; Seki, M. One-step formation of microporous hydrogel sponges encapsulating living cells by utilizing bicontinuous dispersion of aqueous polymer solutions. *ACS Appl. Bio Mater*., **2019**, 2(5), 2237–2245.

53 Broguiere, N.; Husch, A.; Palazzolo, G.; Bradke, F.; Madduri, S.; Zenobi-Wong, M. Macroporous hydrogels derived from aqueous dynamic phase separation. *Biomaterials*, **2019**, 200, 56–65.

54 Guo, Y. Z.; Han, Y.; Cao, Y. Y.; Chen, Y. P.; Xie, J. W.; Ding, H. C.; Liang, S. F.; Liu, X.; Sun, W. J.; Tang, J. B.; Shao, S. Q.; Xiang, J. J.; Shen, Y. Q. Facile fabrication of tough super macroporous hydrogel *via* enhanced phase separation. *Adv. Funct. Mater*., **2025**, 35(2), 2412412.

55 Xu, Z. Y.; Wang, W.; Cao, Y.; Xue, B. Liquid-liquid phase separation: fundamental physical principles, biological implications, and applications in supramolecular materials engineering. *Supramol. Mater*., **2023**, 2, 100049.

56 Agrawal, A.; Hussain, C. M. 3D-printed hydrogel for diverse applications: a review. *Gels*, **2023**, 9(12), 960.

57 Murphy, S. V.; Atala, A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat. Biotechnol*., **2014**, 32(8), 773–785.

58 Li, H. J.; Tan, C.; Li, L. Review of 3D printable hydrogels and constructs. *Mater. Des*., **2018**, 159, 20–38.

59 Derakhshanfar, S.; Mbeleck, R.; Xu, K. G.; Zhang, X. Y.; Zhong, W.; Xing, M. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: a review of recent trends and advances. *Bioact. Mater*., **2018**, 3(2), 144–156.

60 Touya, N.; Devun, M.; Handschin, C.; Casenave, S.; Ahmed Omar, N.; Gaubert, A.; Dusserre, N.; De Oliveira, H.; Kérourédan, O.; Devillard, R. *In vitro* and *in vivo* characterization of a novel tricalcium silicate-based ink for bone regeneration using laser-assisted bioprinting. *Biofabrication*, **2022**, 14(2), 024104.

61 Ahmadi Soufivand, A.; Faber, J.; Hinrichsen, J.; Budday, S. Multilayer 3D bioprinting and complex mechanical properties of alginate-gelatin mesostructures. *Sci. Rep*., **2023**, 13, 11253.

62 Kang, H. W.; Lee, S. J.; Ko, I. K.; Kengla, C.; Yoo, J. J.;

Atala, A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat. Biotechnol*., **2016**, 34(3), 312–319.

63 Moazzam, M.; Shehzad, A.; Sultanova, D.; Mukasheva, F.; Trifonov, A.; Berillo, D.; Akilbekova, D. Macroporous 3D printed structures for regenerative medicine applications. *Bioprinting*, **2022**, 28, e00254.

64 Luo, Y. X.; Zhang, T.; Lin, X. 3D printed hydrogel scaffolds with macro pores and interconnected microchannel networks for tissue engineering vascularization. *Chem. Eng. J*., **2022**, 430, 132926.

65 Guan, J.; Yuan, F. Z.; Mao, Z. M.; Zhu, H. L.; Lin, L.; Chen, H. H.; Yu, J. K. Fabrication of 3D-printed interpenetrating hydrogel scaffolds for promoting chondrogenic differentiation. *Polymers*, **2021**, 13(13), 2146.

66 Wang, L.; Deng, F.; Wang, W. W.; Li, A. F.; Lu, C. L.; Chen, H.; Wu, G.; Nan, K. H.; Li, L. L. Construction of injectable self-healing macroporous hydrogels *via* a template-free method for tissue engineering and drug delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, 10(43), 36721–36732.

67 Im, P.; Kim, J. On-demand macroscale delivery system based on a macroporous cryogel with a high drug loading capacity for enhanced cancer therapy. *ACS Biomater. Sci. Eng*., **2018**, 4(10), 3498–3505.

68 Zhong, Y. Y.; Zhang, L.; Sun, S. A.; Zhou, Z. H.; Ma, Y. S.; Hong, H.; Yang, D. Z. Sequential drug delivery by injectable macroporous hydrogels for combined photodynamic-chemotherapy. *J. Nanobiotechnol*., **2021**, 19(1), 333.

69 Lee, S. S.; Santschi, M.; Ferguson, S. J. A biomimetic macroporous hybrid scaffold with sustained drug delivery for enhanced bone regeneration. *Biomacromolecules*, **2021**, 22(6), 2460–2471.

70 Bardonnet, P. L.; Faivre, V.; Pugh, W. J.; Piffaretti, J. C.; Falson, F. Gastroretentive dosage forms: overview and special case of Helicobacter pylori. *J. Control. Release*, **2006**, 111(1-2), 1–18.

71 Yin, L. C.; Ding, J. Y.; Fei, L. K.; He, M.; Cui, F. Y.; Tang, C.; Yin, C. H. Beneficial properties for insulin absorption using superporous hydrogel containing interpenetrating polymer network as oral delivery vehicles. *Int. J. Pharm*., **2008**, 350(1-2), 220–229.

72 Bencherif, S. A.; Warren Sands, R.; Ali, O. A.; Li, W. A.; Lewin, S. A.; Braschler, T. M.; Shih, T. Y.; Verbeke, C. S.; Bhatta, D.; Dranoff, G.; Mooney, D. J. Injectable cryogel-based whole-cell cancer vaccines. *Nat. Commun*., **2015**, 6, 7556.

73 Oliverio, R.; Patenaude, V.; Liberelle, B.; Virgilio, N.; Banquy, X.; De Crescenzo, G. Macroporous dextran hydrogels for controlled growth factor capture and delivery using coiled-coil interactions. *Acta Biomater*., **2022**, 153, 190–203.

74 Abune, L.; Zhao, N.; Lai, J. P.; Peterson, B.; Szczesny, S.; Wang, Y. Macroporous hydrogels for stable sequestration and sustained release of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor using nucleic acid aptamers. *ACS Biomater. Sci. Eng*., **2019**, 5(5), 2382–2390.

75 Duan, G. G.; Bagheri, A. R.; Jiang, S. H.; Golenser, J.; Agarwal, S.; Greiner, A. Exploration of macroporous polymeric sponges as drug carriers. *Biomacromolecules*, **2017**, 18(10), 3215–3221.

76 Shin, B. Y.; Cha, B. G.; Jeong, J. H.; Kim, J. Injectable macroporous ferrogel microbeads with a high structural stability for magnetically actuated drug delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9(37), 31372–31380.

77 Fan, C. J.; Wang, D. A. Macroporous hydrogel scaffolds for three-dimensional cell culture and tissue engineering. *Tissue Eng. Part B Rev*., **2017**, 23(5), 451–461.

78 Yang, X. F.; Yang, B. G.; Deng, Y. R.; Xie, X.; Qi, Y. W.; Yan, G. Q.; Peng, X.; Zhao, P. C.; Bian, L. M. Coacervation-mediated cytocompatible formation of supramolecular hydrogels with self-evolving macropores for 3D multicellular spheroid culture. *Adv. Mater*., **2023**, 35(24), 2300636.

79 Thakar, H.; Sebastian, S. M.; Mandal, S.; Pople, A.; Agarwal, G.; Srivastava, A. Biomolecule-conjugated macroporous hydrogels for biomedical applications. *ACS Biomater. Sci. Eng*., **2019**, 5(12), 6320–6341.

80 Qazi, T. H.; Mooney, D. J.; Duda, G. N.; Geissler, S. Biomaterials that promote cell-cell interactions enhance the paracrine function of MSCs. *Biomaterials*, **2017**, 140, 103–114.

81 Fan, C. J.; Ling, Y.; Deng, W. S.; Xue, J. Q.; Sun, P.; Wang, D. A. A novel cell encapsulatable cryogel (CECG) with macro-porous structures and high permeability: a three-dimensional cell culture scaffold for enhanced cell adhesion and proliferation. *Biomed. Mater*., **2019**, 14(5), 055006.

82 Lee, S. H.; Lee, J.; Kang, N. U.; Cho, Y. S.; Heo, S. C.; Park, Y.; Cho, Y. S. PCL scaffold with well-defined hierarchical pores effectively controls cell migration and alignment of human mesenchymal stem cells. *Sci. Rep*., **2025**, 15(1), 11542.

83 Yin, S.; Wu, H. P.; Huang, Y. Y.; Lu, C. J.; Cui, J.; Li, Y.; Xue, B.; Wu, J. H.; Jiang, C. P.; Gu, X. S.; Wang, W.; Cao, Y. Structurally and mechanically tuned macroporous hydrogels for scalable mesenchymal stem

cell-extracellular matrix spheroid production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2024**, 121(28), e2404210121.

84 Zauchner, D.; Müller, M. Z.; Horrer, M.; Bissig, L.; Zhao, F. H.; Fisch, P.; Lee, S. S.; Zenobi-Wong, M.; Müller, R.; Qin, X. H. Synthetic biodegradable microporous hydrogels for *in vitro* 3D culture of functional human bone cell networks. *Nat. Commun*., **2024**, 15(1), 5027.

85 Xie, X.; Li, T. J.; Ma, L. J.; Wu, J. H.; Qi, Y. J.; Yang, B. G.; Li, Z.; Yang, Z. N.; Zhang, K. Y.; Chu, Z. Q.; Ngai, T.; Xia, J.; Wang, Y.; Zhao, P. C.; Bian, L. M. A designer minimalistic model parallels the phase-separation-mediated assembly and biophysical cues of extracellular matrix. *Nat. Chem*., **2025**, 17(8), 1216–1226.

86 Ma, Y.; Wang, X. H.; Su, T.; Lu, F.; Chang, Q.; Gao, J. H. Recent advances in macroporous hydrogels for cell behavior and tissue engineering. *Gels*, **2022**, 8(10), 606.

87 Li, Y. L.; Xiao, Y.; Liu, C. S. The horizon of materiobiology: a perspective on material-guided cell behaviors and tissue engineering. *Chem. Rev*., **2017**, 117(5), 4376–4421.

88 Wei, C.; Tang, P. F.; Tang, Y. H.; Liu, L. B.; Lu, X.; Yang, K.; Wang, Q. Y.; Feng, W.; Shubhra, Q. T. H.; Wang, Z. M.; Zhang, H. P. Sponge-like macroporous hydrogel with antibacterial and ROS scavenging capabilities for diabetic wound regeneration. *Adv. Healthc. Mater*., **2022**, 11(20), e2200717.

89 Ford, M. C.; Bertram, J. P.; Hynes, S. R.; Michaud, M.; Li, Q.; Young, M.; Segal, S. S.; Madri, J. A.; Lavik, E. B. A macroporous hydrogel for the coculture of neural progenitor and endothelial cells to form functional vascular networks *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, 103(8), 2512–2517.

90 Cui, Z. K.; Kim, S.; Baljon, J. J.; Wu, B. M.; Aghaloo, T.; Lee, M. Microporous methacrylated glycol chitosan-montmorillonite nanocomposite hydrogel for bone tissue engineering. *Nat. Commun*., **2019**, 10, 3523.

91 Jiang, S. M.; Lyu, C.; Zhao, P.; Li, W. J.; Kong, W. Y.; Huang, C. Y.; Genin, G. M.; Du, Y. N. Cryoprotectant enables structural control of porous scaffolds for exploration of cellular mechano-responsiveness in 3D. *Nat. Commun*., **2019**, 10(1), 3491.

92 Xue, B.; Xu, Z. Y.; Li, L.; Guo, K. Q.; Mi, J.; Wu, H. P.; Li, Y. R.; Xie, C. M.; Jin, J.; Xu, J.; Jiang, C. P.; Gu, X. S.; Qin, M.; Jiang, Q.; Cao, Y.; Wang, W. Hydrogels with programmed spatiotemporal mechanical cues for stem cell-assisted bone regeneration. *Nat. Commun*., **2025**, 16(1), 3633.

93 Zhao, J. Y.; Hu, Y.; Li, H.; Liu, C. K.; Nie, Z. Q.; Chen, Z. K.; Ling, Q. J.; Li, Z.; Song, B.; Zhang, K. Y.; Bian, L. M. Liquid-liquid phase separation-mediated cellular-scale compartmentalization of hydrogel covalent cross-linking promotes microtubule-based mechanosensing. *J. Am. Chem. Soc*., **2025**, 147(17), 14336–14347.